Münster i/W. 1934. No 97 Med Diss.

Aus dem Hygienischen Institut
der medizinischen Akademie zu Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. Manteufel).

Experimentelle Untersuchungen über die therapeutische Beeinflussung des anaphylaktischen Shocks beim aktiv sensibilisierten Meerschweinchen.

Inaugural Dissertation

zur Erlangung der Würde eines **doctor medicinae**
durch die
medizinische Fakultät der westfälischen Wilhelms-Universität
in Münster,
in Gemeinschaft mit der medizinischen Akademie
in Düsseldorf.

Vorgelegt von
Franz Herter
aus
Köln.

Die Tierversuche wurden mit Geldmitteln ausgeführt, die das Reichsministerium des Innern dem Hygienischen Institut in Düsseldorf für Allergieforschungen zur Verfügung gestellt hat.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547226_0076

Aus dem Hygieniſchen Inſtitut
der mediziniſchen Akademie zu Düſſeldorf
(Direktor: Prof. Dr. Manteufel).

Experimentelle Unterſuchungen über die therapeutiſche Beeinflnſſung des anaphylaktiſchen Shocks beim aktiv ſenſibiliſierten Meerſchweinchen.

Inaugural Diſſertation

zur Erlangung der Würde eines **doctor medicinae**
durch die
mediziniſche Fakultät der weſtfäliſchen Wilhelms-Univerſität
in Münſter,
in Gemeinſchaft mit der mediziniſchen Akademie
in Düſſeldorf.

Vorgelegt von
Franz Herter
aus
Köln.

Die Tierverſuche wurden mit Geldmitteln ausgeführt, die das Reichsminiſterium des Innern dem Hygieniſchen Inſtitut in Düſſeldorf für Allergieforſchungen zur Verfügung geſtellt hat.

Gedruckt mit Genehmigung der **Medizinischen Akademie** in **Düsseldorf** und der **Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität** in **Münster.**

gez. **Krauß**
Rektor der
Medizinischen Akademie Düsseldorf

gez. **Herzog**
Dekan der
Medizinischen Fakultät Münster

gez. **Manteufel**
1. Berichterstatter

gez. **Jötten**
2. Berichterstatter

Referent: **Professor Dr. Manteufel.**

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Ich gebe die Versicherung ab, daß ich die vorliegende Arbeit ohne unerlaubte Hilfe angefertigt habe.

Franz Herter.

1. Einleitung.

Bei den verschiedensten Krankheiten des Menschen besteht die mehr oder minder sicher begründete Vermutung, daß es sich um allergische Reaktionen handelt, die auf Grund einer vorhandenen konstitutionellen Disposition durch zufällige Sensibilisierung mit „Allergenen" zustandekommen (Pollenkrankheit, Nahrungsmittelidiosynkrasie, gewerbliche Allergie, Asthma). Bei einzelnen dieser Krankheiten ist auch bereits durch den Tierversuch eine experimentelle Stütze für die Richtigkeit dieser Anschauung erbracht worden, z. B. bei der Pollenkrankheit (A. Dunbar 1903, M. Walzer und E. F. Grove, 1925), in anderen Fällen steht dieser Beweis dagegen noch aus. Aber auch bei allergischen Krankheitserscheinungen gesicherter experimenteller Grundlage ist anscheinend die regelmäßige Reproduktion der beim Menschen auftretenden krankhaften Erscheinungen am Versuchstier mit Schwierigkeiten verbunden, da die Literaturangaben sich häufig widersprechen. Es ist leider darum gegenwärtig auch noch nicht möglich, eine experimentelle Prüfung von therapeutischen Maßnahmen, die aus empirischen oder pharmakologischen Gesichtspunkten bei den betreffenden Krankheiten empfohlen werden, durch Reproduktion der betreffenden allergischen Krankheit beim Tier (z. B. der Pollenkrankheit) durchzuführen.

Ich habe die Aufgabe gehabt zu untersuchen, ob und in welchen Grenzen das klassische anaphylaktische Experiment beim Meerschwein, dem für allergische Reaktionen am häufigsten benutzten Versuchstier, als Modellversuch für die tierexperimentelle Prüfung therapeutischer Maßnahmen brauchbar ist. Die einzelnen Versuchsbedingungen dieses Experiments sind bei Verwendung von Pferdeserum als Antigen so gut bekannt, daß es mit einer leidlich konstanten Regelmäßigkeit gelingt, größere Reihen von Versuchstieren gleichmäßig zu sensibilisieren und damit zuverlässige Kontrollunterlagen zu gewährleisten.

Auf die im vorliegenden sehr umfangreichen Schrifttum niedergelegten Bedenken gegen eine völlige Gleichstellung des klassischen anaphylaktischen Versuches mit den „idiosynkrasischen" Krankheitsreaktionen beim Menschen soll hier nicht eingegangen werden. Besonders sind sie von Coca und seinen Mitarbeitern vorgebracht worden, wie aus der letzten zusammenfassenden Darstellung dieses Gebietes von R. Doerr (1929) hervorgeht. Seitdem man aber weiß, daß die sensibilisierenden Eigen-

schaften eines Allergens nicht unbedingt an die Proteinnatur gebunden sind, und shockauslösende Antigene von Lipoidstruktur und Kohlenhydratstruktur nachgewiesen sind, und seitdem man experimentell Sensibilisierungen von Meerschweinen auch mit einfacher gebauten wohldefinierten chemischen Körpern, z. B. dem Primeltoxin Primin, erzeugt hat (Br. Bloch und A. Steiner-Wourlisch (1926), scheinen Cocas wesentlichste Einwände entkräftet und die Identität mindestens im Mechanismus des allergischen Shocks beim Meerschwein und der idiosynkrasischen Reaktion beim Menschen immer wahrscheinlicher geworden zu sein (Otto 1932).

Bevor ich auf meine eigenen Untersuchungen eingehe, habe ich eine Übersicht über diejenigen Arbeiten der Literatur zu geben, die eine therapeutische Beeinflussung der anaphylaktischen Reaktion beim Meerschwein zum Gegenstand haben. Diese Übersicht kann keinen Anspruch auf Vollständigkeit machen, da die betreffenden Arbeiten in der Weltliteratur sehr zerstreut sind und mir teilweise nur in Referaten zugänglich waren.

2. Übersicht über die wichtigeren Quellenangaben.

O. Thomsen spricht sich in einer Arbeit aus dem Jahre 1917 darüber aus, daß Meerschweine der gleichen Versuchsgruppe, die am gleichen Tage und mit derselben Dosis sensibilisiert wurden, sich ziemlich gleichmäßig in Bezug auf die Sensibilität verhielten, daß dagegen bedeutende Unterschiede vorhanden sein können beim Vergleich zwischen den Meerschweinen verschiedener Versuchsgruppen, und zwar selbst dann, wenn die sensibilisierende Dosis bei allen Tieren dieselbe gewesen ist. Möglicherweise könne nach seiner Ansicht die Ursache in einem Einfluß der Jahreszeiten (und des hierzu gehörenden Unterschiedes im Futter) auf die Produktion der Antistoffe begründet sein. Man weiß aus Versuchen von E. Friedberger und S. Mita (1911), daß solche individuellen Unterschiede vorhanden sind nach dem Alter der Tiere, indem ganz junge Tiere von etwa 200 g Gewicht und darunter und solche von 500 g und darüber weniger gut reagieren als Tiere von 300—500 g, und berücksichtigt diese Verhältnisse auch nach Möglichkeit bei

Anaphylaxieversuchen. Aber nach den Untersuchungen von O. Thomsen könnten auch außerhalb der Versuchstiere liegende Umstände auf die Produktion von anaphylaktischen Antikörpern und auf den Reaktionsverlauf von Einfluß sein. A. Lumiere und H. Couturier (1923) fanden z. B., daß die Höhe des atmosphärischen Luftdruckes beim experimentellen Shockversuch von Einfluß sei. Sie sahen die Reaktion abgeschwächt, wenn die Versuchstiere nach Verabfolgung der intrakardialen Reinjektion im Inkubationsstadium des Shockanfalles sogleich unter eine Glasglocke gestellt wurden, die dann evakuiert wurde.

Demgegenüber berichten K. Hansen und Michenfelder (1930), daß die allergischen Hautreaktionen des Menschen bei der Pollenkrankheit bei niedrigem Barometerstand, also bei Schlechtwetter, stärker in Erscheinung treten als bei Hochdruck. Die Beziehungen zwischen atmosphärischem Druck und allergischer Reaktion bedürfen also, da die Ergebnisse sich mit den Angaben von Lumiere und Couturier widersprechen, noch der genaueren Untersuchung, und man kann vorläufig nur soviel sagen, daß die Beurteilung des Erfolges einer Therapie des anaphylaktischen Shocks durch das Hineinspielen etwaiger barometrischer Differenzen anscheinend erschwert sein kann.

Die Erklärung für den Einfluß des Barmeterstandes sehen Lumiere und Couturier in verminderter Kongestion der inneren Organe infolge zunehmender Hautdurchblutung bei Druckerniedrigung. Aber es ist natürlich noch garnicht erwiesen, daß der Barometerdruck als solcher verschiedene Bedingungen für den Ablauf des anaphylaktischen Shocks schafft, es könnten auch die parallelen Begleiterscheinungen der atmosphärischen Barometerschwankung sein, z. B. die veränderte atmosphärische Strahlung. Man könnte z. B. an die ultraviolette Strahlung oder veränderte Jonisation denken.

Auch die Körpertemperatur der Tiere soll imstande sein, den Ablauf des anaphylaktischen Shocks zu beeinflussen. E. Friedberger und T. Kumagai (1913) wiesen nach, daß die künstliche Herabsetzung der Körpertemperatur durch kalte Bäder die Empfindlichkeit anaphylaktischer Meerschweine bedeutend herabsetzt, ja sogar die Abkühlung sofort nach der Injektion bewirkte noch einen ausgesprochenen Shockschutz. Die Ursache sehen die Autoren in der infolge der Kälteeinwirkung verlangsamt ablaufenden Antigen — Antikörperreaktion.

Hinsichtlich der Sonnenstrahlung liegt die Angabe von C. Stäubli (1913) vor, daß der Agglutiningehalt von Typhusimmuntieren

(Kaninchen), die im Höhenklima leben, viel rascher zurückgeht als bei Tieflandtieren, und namentlich sei das bei den dem unmittelbaren Sonnenlichte ausgesetzten Hochlandtieren der Fall. Sie führen diese Erscheinung darauf zurück, daß der infolge des Höhenklimas und der Sonnenbestrahlung erhöhte Stoffwechsel in einem Organismus die biologischen Veränderungen, zu denen auch die Immunitätsvorgänge gehören, schneller ausgleicht. P. Potthoff und G. Heuer (1922), die ähnliche Versuche bei Quarzlampenbestrahlung an Meerschweinen anstellten und dabei in allerdings beschränkten Versuchsreihen ähnliche Beobachtungen machten, glauben, daß der schnellere Agglutininschwund bei den bestrahlten Tieren auf Stoffwechselanregung durch die ultravioletten Strahlen zurückzuführen sei. Da der anaphylaktische Shock ebenfalls mit dem Kreisen von spezifischen Immunkörpern im Blut einhergeht, könnte man auch bei dieser Immunitätsreaktion einen therapeutischen Effekt von der natürlichen Höhensonnen- und der Quarzlampenbestrahlung erwarten.

Den Einfluß der Röntgenbestrahlung auf den anaphylaktischen Shock beim Meerschweinchen haben bereits mehrere Forscher untersucht, ohne allerdings zu einheitlichen Resultaten zu kommen. H. von Heinrich (1913) bestrahlte Meerschweine sofort nach der Sensibilisierung, 8 Tage und 14 Tage nach dieser und kurz (3 Stunden) vor der Reinjektion, die jedesmal 3 Wochen nach der Sensibilisierung ausgeführt wurde. Im ersten und zweiten Falle überstanden die Versuchstiere den Shock, im dritten zeigte sich nur noch eine gewisse Abschwächung, und im letzten Falle war keine Einwirkung mehr festzustellen. Es scheint danach, daß nach Eintritt des Optimums einer Sensibilisierung, die nach etwa 3 — 4 Wochen vorliegt, ein therapeutischer Einfluß der Röntgenbestrahlung nicht mehr zu erreichen ist, wenigstens bei der gewählten einmaligen Bestrahlung mit einer H.E.D. Das ist für Meerschweine allerdings eine recht hohe Bestrahlungsdosis, die vielleicht mehr schädigende als heilsame Wirkungen haben könnte. H. J. Corper, L. T. Black und M. Moore (1922) konnten unter den verschiedensten Bedingungen keinen therapeutischen Effekt durch eine maximale Röntgenbestrahlung bei Meerschweinen erzielen. Sie fanden im Gegenteil eine Shockverstärkung, wenn die Bestrahlung so intensiv gewirkt hatte, daß eine manifeste Veränderung des Blutbildes hervorgerufen wurde. E. Frei und A. Alder (1924) stellten fest, daß bei Meerschweinen die bereits eingetretene Bildung von Typhusimmunagglutinin weder durch

schwache noch durch starke Röntgenbestrahlung beeinflußt wird. Dagegen war bei der Bestrahlung der Tiere während der Agglutininbildung eine Beschleunigung und Erhöhung der Immunkörperbildung zu verzeichnen. F. Klewitz und R. Wigand (1926) bestrahlten mit $^1/_{10}$ bis $^1/_7$ H.E.D. (Cu.-Filter) am 20. und 21. Tage nach der Sensibilisierung und nahmen 7—24 Stunden nach der Bestrahlung die Reinjektion vor. Sie fanden, daß 43 v. H. von 30 bestrahlten Tiere im Shock zu Grunde gingen, während von den 18 nichtbestrahlten nur 25 v. H. im Shock starben. Dies steht im Widerspruch zu den Angaben von K. Hajos (1925), der bei einer großen Zahl von Meerschweinen das Auftreten des anaphylaktischen Shocks durch Röntgenbestrahlung verhindern oder verzögern konnte. Wie man sieht, sind die tierexperimentellen Grundlagen der Allergiebehandlung mittels Röntgenbestrahlung noch etwas zweifelhaft. Trotzdem ist diese Behandlung beim Menschen bereits mehrfach ausgeführt worden. H. Th. Schreus und E. Willms (1931), die über günstige Erfolge berichten, sehen die Ursache der Wirkung der Röntgenstrahlen in einer Desensibilisierung. Zu dieser Feststellung kommen sie auf Grund von Beobachtungen bei der Sensibilitätsprüfung der Haut mit spezifischen Allergenen vor und nach der Bestrahlung, und zwar bei Asthmatikern, Heufieberkranken und Ekzematikern (F. E. Haag und H. Th. Schreus 1932).

W. Kopaczewski (1919) sowie Kopaczewski und Roffo (1920) erklären sich die angebliche Wirkung mancher Mineralheilwässer auf die allergische Bereitschaft durch deren Gehalt an Alkalikarbonaten, die die Viskosität des Blutserums erhöhen und dadurch die kolloidalen Flockungsreaktionen verhindern. Das sei auch die Erklärung für die Herabsetzung der allergischen Reaktionsbereitschaft durch Anästhetika (A. Besredka, 1909) Lecithin, Alkalien und Seifen. F. Arloing (1921) sowie F. Arloing und P. Vauthey (1922) behandelten sensibilisierte Meerschweine etwa 20 Tage lang mit Subkutaninjektionen von Vichywasser und konnten damit den anaphylaktischen Shock unterdrücken oder wenigstens abschwächen. Da F. Arloing den gleichen Effekt auch mittels Einspritzung von 0,5%iger Natriumbikarbonatlösung erzielen konnte, bezieht er die Wirkung auf den Mineralgehalt des Vichywassers und auf die nachgewiesene Erhöhung der Serumviskosität durch den Genuß von Vichywasser. Mit Natriumbikarbonat konnten auch D. Combiesco und S. Stamatesco (1928) Meerschweine vor dem Shock schützen, indem sie 4 Tage lang 7 ccm. gesättigter Lösung oral verabfolgten.

G. Sangiorgi (1923—24) bezieht die auch von ihm beobachtete Wirkung solcher Heilwässer auf die Radioaktivität des Vichywassers und anderer von ihm untersuchter ähnlicher Mineralwässer, da die Wirkung sich bei längerem Transport der Wasser verliert. Er fand die Beobachtung auch bei künstlich hergestelltem radioaktivem Wasser, von dem beisp. eine einzige Einspritzung von 5 ccm mit einem Gehalt von 5000 M. E. genügte, um den Shock zu verhindern. Die Wirkung scheint lange anzuhalten, denn sie konnten sie noch am 100. Tage nach der Sensibilisierung feststellen.

Was die Frage der Mineralbehandlung des anaphylaktischen Shocks anlangt, so haben E. Friedberger und O. Hartoch (1909) festgestellt, daß man mittels Einspritzung konzentrierter Kochsalzlösung den anaphylaktischen Shock verhindern kann. Diese Angabe ist später von H. Ritz (1912) bestätigt worden. Die Autoren geben auch an, daß man die therapeutisch störende Giftigkeit hypertonischer Salzlösungen durch Zusatz von 1%igem Chlorcalzium herabsetzen kann. Eine längere Zeit andauernde Schutzwirkung dieser Therapie wird man sich allerdings kaum versprechen können, da der Organismus bestrebt ist, die Isotonie des Blutes möglichst rasch wieder herzustellen. Auch an der überlebenden Meerschweinchenlunge konnten G. Baehr und E. P. Pick (1913) den Peptonkrampf durch Zusatz von hypertonischer Kochsalzlösung zur Durchströmungsflüssigkeit lösen. M. Perrin und E. Abel (1927) stellten die therapeutische Wirkung von verschiedenen lothringischen Heilquellen in Übereinstimmung mit dem Vichywasser fest, die aber im Gegensatz zu dem Vichywasser Gips und keine kohlensaueren Alkalien bezw. Erdalkalien enthalten. Um zu prüfen, ob der Gipsgehalt die Ursache sei, machten sie die gleichen Versuche mit 1%igem Gipswasser, das ungefähr dem Gehalt dieser Mineralwässer entsprach, konnten aber damit keine ähnliche therapeutische Wirkung erzielen. Sie lassen es daher dahingestellt, ob die Wirkung der Mineralwässer auf anderen physikalisch-chemischen Eigenschaften beruht. Schließlich hat auch noch E. Sereni (1927) das Mineralwasser von Fiuggi untersucht und seine Wirkung beim aktiv sensibilisierten Meerschwein festgestellt: An drei Tagen vor der Reinjektion mit je 3 ccm dieses Wassers behandelt, sind die Tiere völlig gegen Pferdeserumshock geschützt, und zwar wirkt das Wasser nach längerem Stehen ebenso stark wie unmittelbar nach der Entnahme. G. Salvagnini (1927) machte bei dem Mineralwasser von Albano die Beobachtung, daß Kaninchen durch Vorbehandlung

mit diesem Wasser gegen den experimentellen Shock geschützt werden konnten, nicht aber Meerschweine. Dagegen zeigte sich nach Einpackungen in den Schlamm von Albano bei diesen ein stärkerer Shock als bei Kontrollmeerschweinen. Die Ursache glaubt er in einer Vagusreizung zu sehen, ähnlich, wie sie J. Yun (1928) nach Pilocarpininjektion oder elektrischer Vagusreizung beobachtete.

Das Wesentliche an dem Mineralgehalt sieht M. A. Kuschnarjew (1930) in Verfolg früherer Untersuchungen von Loeb, Zondek, Schittenhelm und W. Erhard in dem Verhältnis der Kalium- und Kalziumionen, wobei die Kalziumionen eine Reizung des Sympathicus, die Kaliumionen eine Reizung des Vagus hervorrufen und dadurch nicht nur auf das vegetative Nervensystem, sondern auch auf den innersekretorischen Apparat wirken. Er fand nach dem anaphylaktischen Shock beim Meerschwein eine gesetzmäßige Zunahme des Kaliumgehaltes und eine ebensolche Abnahme des Kalziumgehaltes. Gab er sensibilisierten Meerschweinen Chlorkalzium (gemischt mit homlogem Serum), so verhinderte er den Shock gegenüber Hammelserum. Durch Zugabe von Chlorkalium und von Jodkalium zu Meerschweinserum konnte er angeblich geringe, wenn auch keine ausgesprochene anaphylaktische Erscheinungen beim Meerschwein erzeugen. Auch E. Zimmermann (1931) schließt aus anaphylaktischen Versuchen an Kaninchen und Meerschweinchen, daß durch Zufuhr von Chlorkalium das Bild des Shocks hervorgerufen oder verstärkt werden kann, und daß dem Kaliumgehalt des Blutes eine Bedeutung für den anaphylaktischen Shock zukommt.

Die ganze Frage der Ionenverschiebung hängt eng zusammen mit der Störung des Säure-Basengleichgewichtes im Blut, die von verschiedenen Autoren bei allergischen Krankheiten des Menschen beobachtet worden ist, und zwar eine Verschiebung nach der alkalischen Seite. Ph. Ellinger hat neuerdings (1931) die Arbeiten über diesen Gegenstand, soweit sie das Bronchialasthma betreffen, zusammengestellt und kritisch gesichtet. Nach seiner Meinung muß man heute annehmen, daß das Zusammentreffen einer alkalotischen Veränderung des Blutes mit einer humoralen oder nervösen Erregung der Vagusendigungen den Mechanismus des Asthmaanfalles bedingt, und daß die Alkalose nicht eine Folge, sondern eine Vorbedingung des Anfalles sei. Danach wäre auch an eine therapeutische Verwendung dieser Beobachtungen zu denken, sei es durch eine Säurediät oder durch die Einverleibung säuernder Salze, wie Ammonium- oder Calziumchlorid, bezw. durch Anreicherung

des Kohlensäuregehaltes im Blut mittels Inhalation. Die Literatur über die bisherigen Ergebnisse dieser Forschungsrichtung findet man bei E. Zimmermann und Ph. Ellinger. Versuche darüber, wie sich die experimentelle Beeinflussung des Säure-Basengleichgewichtes auf den anaphylaktischen Versuch äußert, habe ich außer der oben erwähnten Arbeit von M. A. Kuschnarjew nicht gefunden.

Auf Grund der Beobachtungen von A. Biedl und R. Krauß (1910), daß nach dem anaphylaktischen Shock die Blutgerinnungsfähigkeit bei Kaninchen eine Herabsetzung erfährt, was E. Friedberger mit Joachimoglu auch für das Meerschwein bestätigte, kam E. Friedberger (1910) auf den Gedanken, ob eine anderweitige Herabsetzung der Blutgerinnung die Anaphylaxie beeinflusse, d. h. ob man durch blutgerinnungshemmende Mittel therapeutisch auf den Shock einwirken könne. Es ergab sich aber aus Versuchen mit Hirudin, daß die Aufhebung der Gerinnungsfähigkeit selbst bei Anwendung eines Multiplum der hemmenden Dosis Hirudin ohne Einfluß war. 5 mg Hirudin je 100 g Lebendgewicht ist imstande, die Gerinnung für 6 Stunden völlig aufzuheben. Diese Dosis ist aber für Meerschweine schon toxisch. E. Zunz und M. von Geertruyden-Bernard (1922) stellten eine deutliche Abschwächung des Shocks fest, wenn sie 2—2½ Stunden vor der Shockdosis entsprechende Hirudinmengen einspritzten.

Die gleichen widersprechenden Ergebnisse werden vom Heparin berichtet. P. Kyes und E. R. Straußer (1926) konnten Tauben, die freilich nicht sehr heftig im anaphylaktischen Shock reagieren, mittels Heparineinspritzung schützen. H. Löwenthal (1927) konnte das bei Meerschweinen nicht bestätigen, ebensowenig R. Hyde (1927). Positive Ergebnisse hatten dann wieder F. R. van de Carr und O. B. Williams (1928).

Noch ein weiteres die Blutgerinnung herabsetzendes Therapeutikum ist in dieser Richtung untersucht worden, nämlich das Präparat Bayer 205. O. Steppuhn, H. Zeiß und S. Brychonenko (1923), die die gerinnungshemmende Wirkung beim Germanin fanden, vermuteten, daß es vermöge seiner physiologischen Eigenschaften beim anaphylaktischen Versuch schützen könne. H. Schmidt (1926) konnte das auch in einem Versuche bestätigen, ebenso J. Makarowa und H. Zeiß (1926). Auch W. A. Collier (1927) hat damit positive therapeutische Erfolge bei anaphylaktischen Tieren gehabt. K. Iwanoff im Otto'schen Laboratorium (1928) konnte die Ergebnisse von H. Schmidt nicht bestätigen. Ähnlich fand K. M. Dwolaizkaja-Baryschewa (1928) das Germanin

unwirksam, wenn es gleichzeitig mit dem Antigen, auf das es einige Stunden (4—5) bei Zimmertemperatur eingewirkt hatte, injiziert wurde; dabei war sowohl die 2½%ige als auch die 5%ige und 10%ige Germaninlösung unwirksam. Dagegen zeigte sich eine gesetzmäßige Aktivität der 2%igen Germaninlösung auf die Kontraktionsfähigkeit des sensibilisierten Gefäßapparates des Meerschweins bei Einwirkung von Antigen auf denselben.

Es sind dann auch therapeutische Versuche mittels Blokade des retikuloendothelelialen Systems gemacht worden. J. Moldowan und M. Zolog (1923 und 1924) haben chinesische Tusche mit Erfolg benutzt und eine Desensibilisierung erzielt, die bis 12 Tage nach der Injektion andauerte. N. M. Nikolaeff und L. L. Goldberg (1930) benutzten zur Speicherung Kongorot, Trypanblau und salzsaueres Chinin. Für die Wirksamkeit des Chinins im anaphylaktischen Shock stellte M. J. Smith bereits 1920 ebenso wie N. M. Nikolaeff und L. L. Goldberg eine Abhängigkeit von der Konzentration fest. C. Crisan, in Anlehnung an die Versuche von J. Moldowan und M. Zolog, bestätigte diese Ergebnisse (1928). Da sich in der Zona fasciculata der Nebennierenrinde und der Leberzellen die Tusche bis zum 12. Tage nachweisen ließ, glaubt C. Crisan, daß die den Shock beeinflussende Substanz von diesen Zellen abgeschieden wird. Hierher kann man in gewissem Sinne auch die Versuche von J. Forßman (1920), A. Luzzatto (1925), und C. di Goia (1927) mittels Milzexstirpation rechnen. Die Ergebnisse dieser letztgenannten Arbeiten lassen sich indes nicht recht mit einander vergleichen und lassen keine einheitliche Deutung zu.

Auch der Einfluß anderer Organexstirpationen ist mit Beziehung auf den anaphylaktischen Shock untersucht worden. M. S. Fleisher und C. M. Wilhelmj (1927) fanden bei thyreoidektomierten Meerschweinen in der Mehrzahl der Fälle eine Abschwächung des Shocks. J. Yun (1928) konnte das nicht bestätigen, ebenso war Thymusentfernung ohne jeden Einfluß auf den Shock. Dagegen fand Yun bei Hodenexstirpation und bei Nebennierenentfernung den Shock herabgesetzt. Durch Einspritzung von Hodensuspension konnte er den Schutz wieder aufheben. Ovarienexstirpation soll dagegen angeblich den Shock verstärken.

Was die Beeinflussung des anaphylaktischen Shocks durch Narkotika anlangt, so fand J. Auer (1910) die therapeutische Wirkung des Atropins, was von A. Biedl und R. Kraus (1910) bestätigt und von S. Mita (1911) bestritten wird. E. Banzhaff und L. W. Famulener

(1910) finden das Chloralhydrat wirksam, was wiederum von M. J. Rosenau und J. F. Anderson (1910) bestritten wird. Auch Urethan und Paraldehyd finden letztere Autoren praktisch unwirksam. A. Galambos (1913) bestätigte die Wirkung des Atropins und fand eine gleiche Wirkung beim Adrenalin. Bei ihren ausgedehnten pharmakologischen Studien wiesen G. Baehr und E. P. Pick (1913) an der überlebenden Meerschweinchenlunge die Wirksamkeit des Adrenalins und des Atropins bezüglich Aufhebung des Peptonkrampfes nach. Auch J. Yun (1928) erwies für Adrenalin die shockverhütende oder shockherabsetzende Wirkung im anaphylaktischen Experiment.

Die Wirksamkeit des vaguslähmenden Atropins ließ einen ähnlichen Effekt von der Vagusdurchtrennung erwarten, allerdings gingen manche Forscher von anderen theoretischen Überlegungen an diese Experimente heran. J. Auer (1910), der nachwies, daß der anaphylaktische Shock des Meerschweins auf einem Krampf der Bronchialmuskulatur beruhe, konnte durch Atropin den Shock verhüten, nicht aber durch Vagusdurchtrennung. Er nimmt deshalb eine Sensibilisierung der Vagusendigungen an. Zu anderen Resultaten kamen E. Friedberger und A. Groeber (1913), die durch Vagotomie und durch Trepanation Meerschweine gegen die 2—3fache Dosis schützten. J. Yun (1928) bestätigte den schützenden Einfluß der Vagotomie. Etwas Licht in diesen Fragenkomplex werfen elektrokardiographische Untersuchungen von P. Hoefer und A. Kohlrausch (1922), die auch beim Meerschwein nach Ausschaltung der Vagi eine Herzstörung (Block, atypische Ventrikelschwankungen) beobachteten, was beim Kaninchen die Regel ist. Im Gegensatz dazu kommen H. Koenigsfeld und E. Oppenheimer (1922) durch gleiche Untersuchungen zu der Ansicht, die Herzstörungen seien sekundär durch die Atemstörung bedingt, weil sie nach einfacher Luftsperre die gleichen Erscheinungen im Elektrokardiogramm beim Meerschwein sahen. Nach J. Schürer und R. Strasmann (1912) hat die Exstirpation des Großhirns keinen Einfluß auf den Shock.

Der Einfluß von Infektionskrankheiten auf den anaphylaktischen Zustand ist ebenfalls beim Meerschwein studiert worden. A. Besredka und J. Bronfenbrenner (1911) konnten bei tuberkulös infizierten Meerschweinen mit kleineren Pferdeserumdosen den Shock auslösen, als bei gesunden Kontrollen. E. Seligmann (1912) sah eine Herabsetzung der Shockbereitschaft bei tuberkulösen und gleichzeitig gegen Papain empfindlichen Meerschweinen, erst Steigerung auf die 5—20

fache Erfolgsdosis löste den Shock aus. Bei mit Trypanosomen infizierten Meerschweinen blieben diese Tiere gegenüber der einfachen letalen Dosis refraktär (O. Hartoch und N. Sirenskij 1912). Damals suchte man den Grund in dem nachgewiesenen Komplementschwund, eine Annahme, die heute als widerlegt zu gelten hat. Ungeachtet widersprechender Ergebnisse scheinen also Beziehungen zwischen Infektion und Anaphylaxie gleichwohl vorhanden zu sein. Wenn uns auch eine tiefere Einsicht in dieses Wechselgeschehen noch fehlt, so erscheinen uns solche Tatsachen seit den Beobachtungen von C. von Pirquet (1908) über das Verhalten der Tuberkulinreaktion bei Masern nicht mehr sehr überraschend.

C. H. Kellaway und S. J. Cowell (1922) schützten anaphylaktische Meerschweine durch praeventive intravenöse Injektion von Meerschweinserum, dabei zeigte sich der Höhepunkt der Wirkung nach einer Stunde. Dann wurde zunächst die glatte Muskulatur wieder empfindlich. Trotzdem war auch noch nach 24 Stunden ein gewisser Schutz vorhanden. Die spontane Desensibilisierung ist bei passiver Anaphylaxie nach längstens 30 Tagen eingetreten (C. H. Kellaway und S. J. Cowell 1923, R. Doerr 1929). Bei aktiver Anaphylaxie ließ sich bei Meerschweinen, wenn auch mit etwas größerer Dosis, noch nach 3 Jahren Sensibilität nachweisen (M. J. Rosenau und J. F. Anderson 1909); C. H. Kellaway und S. J. Cowell 1923 fanden Meerschweine noch nach einem Jahre sensibel.

Aus dieser Literaturübersicht dürfte hervorgehen, daß die tierexperimentellen Ergebnisse der Anaphylaxietherapie noch wenig überzeugende Grundlagen für die Therapie der allergischen Krankheiten beim Menschen liefern. Ganz besonders ist das m. E. der Fall bei einem therapeutischen Verfahren, das nach dem Vorgange amerikanischer Autoren (Cooke, Coca u. a.) in Deutschland besonders durch Storm van Leeuwen, durch Hansen und durch Farmer Loeb in die Praxis Eingang gefunden hat, nämlich bei der spezifischen Desensibilisierung. Am meisten ist sie bei der Pollenkrankheit und anderem allergischen Asthma bezw. Ekzem an verschiedenen Stellen versucht worden (K. Hansen und Michenfelder, Loeb u. a.). Dieser Therapie liegt der Gedanke zu Grunde, spezifisch allergisch reagierende Patienten außerhalb der schädlichen Umwelt durch häufige Einspritzungen steigender Dosen des schädlichen Allergens, und zwar unter möglichster Vermeidung oberschwelliger Reaktionsgaben, allmählich im Laufe von Monaten an das Allergen so zu gewöhnen, daß

sie dann gegenüber den natürlichen Umweltschäden desensibilisiert sind. Es handelt sich also hier um etwas ganz anderes als das Phänomen der Antianaphylaxie, wie sie im Anschluß an einen überstandenen manifesten Shock bei Meerschweinen nachgewiesen ist. Irgendwelche Tierversuche, die einen Erfolg dieses therapeutischen Vorgehens beim experimentell sensibilisierten Meerschwein beweisen, sind in der Literatur nicht zu finden. Die Erfolge der Therapie beim Menschen sind bisher umstritten, indem einer Zahl angeblicher Dauerheilungen auch eine annähernd ebenso große Zahl von Mißerfolgen gegenübersteht.

3. Eigene Untersuchungen. *)

Die eigenen Untersuchungen stellen den Beginn einer größeren Reihe therapeutischer Versuche bei der aktiven Anaphylaxie des Meerschweins dar, die im Institut in Angriff genommen und von anderer Seite fortgesetzt werden. Sie hatten zunächst das Ziel, die Methodik derartiger Versuche auszuarbeiten und festzustellen, inwieweit sich der klassische anaphylaktische Versuch beim Meerschwein überhaupt für derartige Zwecke eignet. In erster Linie wurde Wert gelegt auf möglichst große Versuchsreihen und genügende Kontrollen, um die nach aller Erfahrung trotz der Empfindlichkeit des Meerschweins für die Sensibilisierung mit artfremden Serum beobachteten individuellen Unterschiede in der Reaktionsstärke und die Möglichkeit subjektiver Deutungen der Ergebnisse auszuschalten. Die Untersuchungen werden infolge der Notwendigkeit der Verwendung größerer Reihenversuche leider etwas kostspielig, und dieser Umstand setzt der regelmäßigen Durchführung dieses wünschenswerten Grundsatzes Grenzen, auch insofern, als große Versuchsreihen auch große Anforderungen an geeignete Unterbringungsmöglichkeiten der Tiere und an die Tierwartung stellen. Häufig sind uns große Versuchsreihen auch durch die bei Meerschweinen vielfach auftretenden Stallinfektionen dezimiert worden, sodaß am Ende des Versuches die Zahl der verwertbaren Befunde doch wieder ziemlich reduziert war. Eine große Zahl von Versuchen wurde dadurch gestört, daß ganze Serien die nach einer einmaligen Einspritzung von Pferdeserum erwartete spezifische Sensibilisierung nicht deutlich erkennen ließen. Wir haben

*) Die Geldmittel für diese Untersuchungen sind dem Institut vom Reichsministerium d. J. zur Verfügung gestellt worden.

das eine Zeit lang auf das damals verwendete Pferdeserum bezogen, das aus dem hiesigen Schlachthof bezogen wurde, weil sich der Übelstand ausschalten ließ, als zur Sensibilisierung anderes Pferdeserum benutzt wurde, das uns die Behringwerke freundlichst zur Verfügung stellten.*) Natürlich ist aber hier nicht auszuschließen, daß an dem Zustandekommen dieser Beobachtungen andere Faktoren beteiligt gewesen sein können, die nicht erkannt worden sind.

Auf Grund dieser Versager und der in der Literatur niedergelegten Erfahrungen wurde dann bevorzugt, statt der einmaligen eine mehrfache Sensibilisierung vorzunehmen und die Prüfung nicht nach 3, sondern erst nach 4—5 Wochen auszuführen. Als Kriterium der eingetretenen Allergie wurde der Shockversuch mittels intrakardialer Einspritzung gemacht, auch dieser nur bei ganz einwandfreier Deutlichkeit als positiv gebucht, und zur Kontrolle die Sektion angeschlossen bezw. der Sektionsbefund des Shocktodes festgestellt, wie ihn J. Auer (1910), F. Graetz (1911), M. Loewit (1913) u. a. beschrieben haben. Den auf den Untersuchungen von Friedberger beruhenden Dale'schen Versuch (H. Dale 1913) am überlebenden Uterus, der nach M. Walzer und E. F. Grove (1925) empfindlicher sein soll als der Shockversuch (wenigstens bei Pollensensibilisierung) haben wir nicht herangezogen. Zwar sind nach den Untersuchungen von R. Massini (1916) am isolierten Meerschweindarm, von F. Rumpf (1918) über die anaphylaktische Reaktion der Leber und von K. M. Dwolaiskaja-Baryscheiwa (1928) am isolierten Gefäßapparat einzelne überlebende Organe feinere Reagentien des anaphylaktischen Zustandes. Doch schien es zweckmäßiger, bei therapeutischen Versuchen das Verhalten des Gesamtorganismus zu beobachten. Von dem Plane, das Arthusphänomen im Gefolge subkutaner oder intrakutaner Erfolgsinjektion als Maßstab der Sensibilität zu benutzen, haben wir wegen der in einer Reihe von anfänglichen Versuchen beobachteten Unregelmäßigkeit dieser Reaktion Abstand nehmen müssen, weil die Empfindlichkeit dieser Reaktion sicherlich geringer ist als die des Shockversuches.

Die Nachteile der Shockreaktion für die Beantwortung unserer Fragestellung liegen andererseits offenkundig darin, daß ein typischer Shock eine ziemlich hochgradige Sensibilisierung voraussetzt, wie sie bei den allergischen Krankheitsreaktionen des Menschen wohl kaum die Regel ist, und daß deshalb die Erfolglosigkeit einer Therapie bei dieser

*) Herrn Prof. Schmidt in Marburg (Behringwerke) sei dafür hier der geziemende Dank ausgesprochen.

Prüfung nicht absolut auch eine Zwecklosigkeit dieser Therapie beim Menschen beweist.
Die Ergebnisse der nunmehr zu besprechenden Versuchsreihen sind aus diesen und anderen Gründen, die teilweise auch in der Begrenztheit der mir für die Dissertation zur Verfügung stehenden Zeit liegen, z. T. als vorläufige und nicht endgültige anzusehen und lassen eine weitere Verfolgung als notwendig erscheinen.

A. Schwankungen der Reaktionsstärke im Verlauf barometrischer Veränderungen.

Schon im Beginn der Untersuchungen wurde die Aufmerksamkeit auf unverständliche Schwankungen der Reaktionsstärke beim Shockversuch hingelenkt, die der Erfahrung zu widersprechen schienen, daß sich praktisch ein 100%iger Erfolg der Sensibilisierung bei Tieren gleicher Versuchsgruppen (gleiches Alter bezw. Gewicht, gleiches Antigen und sonstige Methodik) erzielen läßt. Es ist klar, daß derartige Differenzen die Beurteilung therapeutischer Maßnahmen recht erschweren können, namentlich dann, wenn die Sensibilisierung der ganzen Gruppe nicht auf die Spitze getrieben ist, oder wenn die Prüfung im Shockversuch absichtlich mit Minimaldosen vorgenommen wird.
Die folgende Zusammenstellung gibt als Beispiel 5 solcher Versuche wieder.

Tabelle 1.

20 Meerschweine wurden am 6., 9. und 13. Oktober 1930 in gleicher Weise mit je 0,1 ccm Behring-Pferdeserum intraperitoneal sensibilisiert und an den angegebenen Versuchstagen mit dem gleichen Serum intrakardial getestet.

Nr.	Versuchstag und Barometerstand	Testdosis	Reaktion	
2263	28.11.1930 753 mm	0,1 ccm	typisch	erholt sich
2228		0,2 ccm	„	nach 4 Min. tot
2256		0,25 ccm		nach 5 Min. tot
2201	21.11.1930 754 mm	0,1 ccm	„	nach 5 Min. tot
2218		0,1 ccm	„	erholt sich
2219		0,1 ccm	„	„ „
2213		0,25 ccm	„	nach 7 Min. tot
2227		0,25 ccm	„	nach 4 Min. tot

Nr.	Versuchstag und Barometerstand	Testdosis	Reaktion	
2231	21.11.1930 754 mm	0,25 ccm	typisch	nach 5 Min. tot
2238		0,25 ccm	„	nach 5 Min. tot
2223		0,5 ccm	„	nach 4 Min. tot
2255		0,5 ccm	„	nach 6 Min. tot
2275	24.11.1930 755 mm	0,5 ccm	„	nach 3 Min. tot
o.Nr.	(nachmittags)	0,25 ccm	„	nach 4 Min. tot
2266	24.11.1930 760 mm	0,35 ccm	gering	erholt sich
2247	(vormittags)	0,25 ccm	„	„ „
2258	22.11.1930 760 mm	0,25 ccm	„	„ „
2253		0,25 ccm	„	„ „
2261		0,3 ccm	typisch	„ „
2270		0,5 ccm	„	nach 4 Min. tot

Besonders eindrucksvoll erscheinen die Versuche vom 24. November 1930, die am Vormittag, als sie einem größeren Kreis demonstriert werden sollten, keine deutlichen Shockwirkungen ergaben, und am Nachmittag den erwarteten Erfolg hatten. Über Mittag war eine Wetterverschlechterung eingetreten und das Barometer rasch von 760 mm auf 755 mm gefallen. In Ermangelung einer anderen Erklärung wurde an die früher zitierten Beobachtungen von K. Hansen und Michenfelder gedacht, aus denen sich ergab, daß die allergischen Hautreaktionen beim Menschen eine Stärkedifferenz bei Barometerwechsel zeigten. Man müßte aus unseren Versuchen also schließen, daß bei niedrigem Druck die Shockreaktionen beim Meerschwein (analog den Hautreaktionen beim Menschen) stärker ausfallen, was allerdings den eingangs bei der Literatur erwähnten Meerschweinversuchen von A. Lumiere und H. Couturier widerspricht, die im Gegenteil auf eine Abschwächung der Shockreaktion bei Druckerniedrigung hinweisen. Im Institut ist jedenfalls die Richtigkeit der Beobachtung in der Folge mehrfach bestätigt gefunden und daraus die praktische Folgerung gezogen worden, die Feststellung einer experimentellen Sensibilisierung möglichst bei fallendem Luftdruck zu machen, was sich anscheinend bewährt. Ob allerdings hier eine unmittelbare Einwirkung der geringen Barometerdifferenz von nur 5 mm vorliegt, wie sie die beiden franzö-

minderung bis 30 mm ursächlich annehmen, muß dahingestellt bleiben. Es könnte sich natürlich ebensogut um andere Begleiterscheinungen des Barometerverhaltens handeln. Die Versuche werden hier weiter verfolgt.

B. Einfluß der Röntgenstrahlen auf den anaphylaktischen Versuch.

Ein Faktor, der z. B. ebenfalls mit dem atmosphärischen Druck wechselt, ist die atmosphärische Strahlung, von der außer dem sichtbaren Spektrum das infrarote Wärmestrahlengebiet und das ultraviolette sowie das diesem benachbarte Gebiet der Strahlen mit noch geringerer Wellenlänge aus dem Gebiet der Röntgen- und Radiumstrahlen in Frage kommt. Es sind strahlentherapeutische Versuche vor allem mit Röntgenstrahlen gemacht worden, die hier besonders zu erwähnen sind, weil die Röntgentherapie neuerdings wieder bei den allergischen Krankheiten empfohlen wird (H. Th. Schreus und E. Willms 1931, Haag und Schreus 1932). Wegen der praktischen Bedeutung der Röntgenbestrahlung für die Therapie der allergischen Krankheiten habe ich einige orientierende Versuche bei Meerschweinen angestellt. Als Versuchsbeispiele führe ich drei in den folgenden Tabellen des näheren bezeichnete Ergebnisse an. *)

Tabelle 2a.

28 Meerschweine wurden am 15. 8. 1930 mit je 0,1 ccm Pferdeserum intraperitoneal sensibilisiert. Die Versuchstiere erhielten am 18. und 19. 9. 1930 je 50% einer H.E.D., also im ganzen 100% (3 mm Alum.-Filter). Bei der Reinjektion erwies sich das homologe Pferdeserum des hiesigen Schlachthofes als unbrauchbar, wir benutzten deshalb Behring-Pferdeserum. Die Reinjektion erfolgte am 24. 9. 1930, 40 Tage nach der Sensibilisierung und 5 Tage nach der letzten Bestrahlung, mit 0,5 ccm des angegebenen Serums intrakardial.

	Anzahl	Verwandtes Pferdeserum:	Testdosis	nicht reag.	typisch	Im Shock eingegangen:
Kontrolltiere	3	Schlachthofserum	0,5 ccm	1	2	(0)
	6	Behringserum	0,5 ccm	1	5	(4)
	6	zunächst Ephedralin subk. dann Behringserum	0,5 ccm	0	6	(4)
Röntgentiere	13	Behringserum	0,5 ccm	1	12	(2)

*) Sämtliche Bestrahlungsversuche dieser Arbeit wurden im hiesigen strahlentherapeutischen Institut unter der freundlichen Unterstützung von Herrn Prof. H. Th. Schreus angestellt, wofür ich hiermit bestens danke.

Tabelle 2b.

18 Meerschweine wurden am 6., 9. und 13. 10. 1930 mit 0,1 ccm Behring-Pferdeserum sensibilisiert. Die 9 Versuchstiere wurden nach 29 Tagen am 11. und 13 11. 1930 mit je 50% einer H.E.D. Röntgenstrahlen, wie im vorigen Versuch (Tabelle 2a), bestrahlt. Die Reinjektion erfolgte 38 Tage nach der letzten Sensibilisierung und 8 Tage nach der letzten Bestrahlung, am 21. 11. 1930, mit den angegebenen Mengen Behring-Pferdeserum intrakardial.

	Anzahl	Testdosis	nicht reagierten:	typisch	Im Shock eingegangen:
Kontrolltiere	2	0,5 ccm	0	2	2
	4	0,25 ccm	0	4	4
	3	0,1 ccm	0	3	1
Röntgentiere	3	0,5 ccm	0	3	3
	1	0,25 ccm	0	1	1
	1	0,2 ccm	0	1	1
	4	0,1 ccm	0	4	1

Tabelle 2c.

Die Meerschweine wurden am 13. 12. 1930 mit 0,01 ccm Behring-Pferdeserum sensibilisiert. Zwei Tage vor Beginn der Sensibilisierung bekamen die Tiere in einer Sitzung 100% einer H.E.D. Röntgenstrahlen (3 mm Alum.-Filter). Die Reinjektion wurde 32 Tage nach der Sensibilisierung und 34 Tage nach der Bestrahlung, am 14. 1. 1931, mit dem gleichen Serum intrakardial vorgenommen. Durch Pneumonie verloren wir eine große Anzahl dieser Versuchsreihe. Die Versuchstiere zeigten keinen wesentlich abweichenden Shockverlauf den Kontrolltieren gegenüber.

	Anzahl	Testdosis	nicht reagierten:	typisch	Im Shock eingegangen:
Kontrolltiere	2	0,1 ccm	0	2	1
	1	0,2 ccm	0	1	1
Röntgentiere	3	0,1 ccm	0	3	1

Zusammengefaßt zeigt sich aus den Ergebnissen, daß eine einwandfreie Beeinflussung der Reaktionsstärke durch Röntgenbestrahlung im therapeutischen Versuch, d. h. wenn die Behandlung erst nach Eintritt der

allergischen Bereitschaft begonnen wird, nicht erkennbar ist, wenigstens nicht unter den gewählten Bedingungen. Vielleicht könnte man noch im Versuch 2a den Umstand als Erfolg der Röntgentherapie auslegen, daß von 13 Versuchstieren nur 2 im Shock verendet sind, obgleich 12 typisch reagiert hatten. Von den Kontrollen ist zwar ein weit größerer Anteil verstorben, aber doch auch nicht alle, sodaß gewisse Zweifel bestehen bleiben. Man könnte nun den Einwand machen, daß die Röntgenstrahlendosen in meinen Versuchen zu groß gewesen sind, und daß die Ergebnisse bei kleineren Dosen anders ausfallen würden. Dieser Einwand müßte in weiteren Untersuchungen geprüft werden, wenn auch die Tierversuche von F. Klewitz und R. Wigand nicht dafür sprechen, daß die Resultate dann günstiger sein werden.

C. Einfluß der Wärme- und ultravioletten Strahlen auf den anaphylaktischen Versuch.

Tabelle 3.

Meerschweine wurden teils am 19. 2., teils am 12. 3. 1930 mit 0,1 ccm Pferdeserum des hiesigen Schlachthofes intraperitoneal sensibilisiert. Zu Beginn der Bestrahlungen wurden sämtliche Meerschweine, auch die Kontrollen, auf der ganzen Rückenseite mit Baryumsulfit enthaart. Zu den Wärmeversuchen wurde eine Sollux-Lampe benutzt und bei Fokus-Hautabstand von 55 cm und Stärke 5 des Apparates bestrahlt. Es wurden 7 Bestrahlungen, am 10. 4. von 8 Minuten Dauer, am 12. 4. von 12 Minuten Dauer, am 14. 4. von 13 Minuten Dauer, am 16. 4. von 17 Minuten Dauer, am 17. 4. von 21 Minuten Dauer, am 19. 4. von 25 Minuten Dauer und am 21. 4. von 30 Minuten Dauer gegeben. Außer einer stärkeren Durchblutung der Haut wurde keine Reaktion beobachtet.

Die Ultraviolettbestrahlungen fanden im gleichen Zyklus bei gleich lange gewählter Zeitdauer mit einer Höhensonne Original Hanau statt. Der Fokus-Hautabstand betrug 45 cm bei Gleichstrom. Deutliche Erythemreaktionen wurden bei den enthaarten Tieren vermißt.

Bei der Reinjektion wurde 0,2 ccm desselben Serums intrakardial verwandt.

Versuch am:	Anzahl	sensibilisiert	Reaktion	erholen sich	Im Shock eingegangen
Kontrolltiere	1	19. 2.	typisch	0	1
24. 4. 30	4	12. 3.	„	3	1
Solluxbestr. Tiere	1	19. 2.	gering	1	0
24. 4. 30	4	12. 3.	„	4	0
Höhensonnen-Tiere	2	19. 2.	typisch	1	1
26. 4. 30	9	12. 3.	„	8	1

Der Versuch erlaubt aber weder nach der positiven noch nach der negativen Seite hin eindeutige Schlüsse. Eine gewisse Wirkung scheint durch die Solluxbestrahlung erzielt zu sein, weil sämtliche Tiere geringere Erscheinungen erkennen ließen und sich auffallend schnell erholten. Weitere Versuche mit Solluxbestrahlung wären angezeigt.

Neben den technischen Schwierigkeiten der Durchführung solcher Versuche ist die Frage der Dosierung hier noch eine schwierigere, denn die Variationsmöglichkeiten des Versuches sind sehr groß. Vergleicht man hinsichtlich des Erfolges in der von uns gewählten Versuchsanordnung die Wirksamkeit der beiden Strahlenarten miteinander, so ließen die Solluxbestrahlungen eine gewisse Wirksamkeit erkennen. Die Literatur gibt keine Auskunft über ähnliche Beobachtungen bei solcher Versuchsanordnung. Jedenfalls ermuntern unsere Versuche zur weiteren Verfolgung.

D. Einfluß der Desensibilisierung auf den anaphylaktischen Shock.

Tabelle 4a.

15 Meerschweine wurden am 6., 9. und 13. 10. 1930 mit je 0,1 ccm Behring-Pferdeserum intraperitoneal sensibilisiert. Nach 28 Tagen (nach der letzten Sensibilisierung), am 11. 11. 1930, wurde die Desensibilisierung mit dem gleichen Serum begonnen. Etwa jeden 2. oder 3. Tag wurden in langsam steigenden Dosen der Serumverdünnung von 1:100000 bis 1:100 in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung 22 Injektionen intraperitoneal verabfolgt, sodaß innerhalb von 55 Tagen im ganzen 0,048 ccm Behring-Pferdeserum einverleibt wurde. 9 Tage nach der letzten Injektion, am 14. 1. 1931, wurde der Shockversuch

mit dem gleichen Serum intrakardial vorgenommen.

		Testdosis	Reaktion:	
Kontrolltier	2277	0,1 ccm	schwere Erscheinungen	erholt sich
	2269	0,2 ccm	"	nach 4 Min. tot
	2280	0,5 ccm	"	nach 4 Min. tot
Versuchstier	2229	0,1 ccm	leichtere Erscheinungen	erholt sich
	2211	0,2 ccm	schwere Erscheinungen	nach 4 Std. tot
	2217	0,2 ccm	"	nach 4 Min. tot
	2232	0,2 ccm	"	nach 4 Min. tot

Bei den desensibilisierten Tieren war ein so geringer Unterschied in der Schwere des Shockablaufes festzustellen, daß man von einem Schutz nicht sprechen kann.

Tabelle 4b.

Wegen des geringen Effektes beim vorstehenden Versuche desensibilisierten wir eine Serie Meerschweine weiter. Sie erhielten noch 10 Injektionen je 0,01 ccm Serum in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung intraperitoneal, sodaß sie in 25 Tagen noch 0,1 ccm, im ganzen also 0,148 ccm Serum erhielten. Der Shockversuch wurde 15 Tage nach der letzten Injektion, am 24. 2. 1931, vorgenommen.

		Testdosis	Reaktion:	
Kontrolltier	2272	0,25 ccm	schwere Erscheinungen	erholt sich
	2246	0,4 ccm	"	nach 3 Min. tot
Versuchstier	2207	0,25 ccm	"	erholt sich
	2872	0,25 ccm	"	"
	2222	0,3 ccm	"	nach 6 Min. tot
	2233	0,3 ccm	"	nach 4 Min. tot
	2215	0,4 ccm	"	nach 4 Min. tot
	2208	0,5 ccm	"	nach 4 Min. tot

Zusammenfassend muß man aus diesen Ergebnissen schließen, daß ein wesentlicher Unterschied in der Empfindlichkeit der desensibilisierten Tiere und der Kontrolltiere auch bei Abstufung der Shockdosis nicht zu erkennen ist. Man kann gegen diese Versuche noch den Einwand machen, daß die Ergebnisse sich vielleicht anders gestaltet haben würden, wenn

die Desensibilisierung noch länger fortgesetzt bezw. zu noch höheren Dosen heraufgetrieben worden wäre. Dieser Einwand wird von anderer Seite in einer weiteren Arbeit behandelt werden. Natürlich erschwert eine noch länger sich hinziehende Dauer der Behandlung die praktische Brauchbarkeit des Verfahrens und erhöht die Gefahr der Provokation allergischer Reaktionen durch die Behandlung. Theoretisch kann man übrigens gegen diese Art der Behandlung außerdem den naheliegenden Einwand erheben, daß bei jeder Art der langsamen Desensibilisierung mit allmählich steigenden Allergendosen eigentlich nichts anderes geschieht, als das, was bei der natürlichen Sensibilisierung vor sich geht, bezw. was man tun würde, um eine Sensibilisierung zu erzielen. Denn eine Sensibilisierung von Meerschweinen ist nach aller Erfahrung durch häufige kleine Dosen leichter zu erzielen als durch seltene große. Ferner ergibt sich aus unseren Kenntnissen von der spezifischen Allergie der Meerschweine die Frage, ob bei einer derartigen Desensibilisierungstherapie ein Dauererfolg zu erzielen ist, denn wir wissen, daß selbst nach dem Überstehen eines anaphylaktischen Shocks das sich anschließende Stadium der Antianaphylaxie von relativ beschränkter Dauer ist und nach Wochen wieder auf den Zustand der Sensibilität zurückgeht, der ja bekanntlich bei Meerschweinen mehrere Jahre dauern kann. Endlich ergibt sich noch aus der Praxis der Desensibilisierungstherapie beim Menschen ein Bedenken daraus, daß beim Vorliegen einer allergischen Bereitschaft nur in höchst seltenen Ausnahmefällen eine Empfindlichkeit gegen ein einziges Allergen vorliegt, gewöhnlich handelt es sich vielmehr um mehrere und oft um recht heterogene Allergene (beisp. bei pollenempfindlichen Personen eine gleichzeitige Empfindlichkeit gegen Allergene der tierischen Haut und gegen Fischnahrung). Es kommt also oft die Behandlung mit Mischallergenen in Frage, noch häufiger die Behandlung mit Mischungen verschiedener verwandter Allergene, z. B. verschiedener Pollenarten bei Heuschnupfen Dabei besteht natürlich die Gefahr, daß man bei der Behandlung mit diesen Mischallergenen gelegentlich eine künstliche Allergie gegen bestimmte Allergene erst schafft, die vorher noch nicht bestanden hat.

Wenn man also die Annahme gelten läßt, daß der Mechanismus der allergischen Krankheitsreaktionen beim Menschen der gleiche ist wie beim klassischen Anaphylaxieversuch, dann scheinen die theoretischen Grundlagen der Desensibilisierungstherapie noch nicht genügend gesichert zu sein.

E. Einwirkung von spasmolytischen Medikamenten auf den anaphylaktischen Shock.

Tabelle 5a.

Im Zusammenhang mit einigen anderen Mitteln wurde Ephedrinum naturale, das aus der Efeu gewonnen und von der Firma Dr. Henning in Berlin-Tempelhof hergestellt wird, im Shockversuch erprobt. Es wurde Meerschweinen, die vor 38 Tagen, am 6., 9. und 13. 10. 1930 mit je 0,1 ccm Behring-Pferdeserum intraperitoneal sensibilisiert waren, ½ Stunde vor der Shockauslösung, die am 21. 11. 1930 mit demselben Serum intrakardial vorgenommen wurde, subkutan ½ ccm der gebrauchsfertigen Lösung von Ephedrinum naturale eingespritzt, nachdem im Vorversuch die Atoxität dieser Menge erprobt war.

Versuch am 21. 11. 30	Anzahl	Testdosis	Geprüftes Präparat	Reaktion	Im Shock eingegangen
Kontrolltiere	2	0,5		typisch	6
Kontrolltiere	4	0,25		"	
Versuchstiere	1	0,5	½ Std. vorher ½ ccm Ephedrinum naturale.	"	4
Versuchstiere	3	0,25		"	

Im Shockverlauf als auch im Sektionsbefund war kein unterschiedliches Verhalten der Kontroll- und Versuchstiere festzustellen.

Tabelle 5b.

Ferner wurde das Präparat Racem-Ephedrin (synthetisch hergestelltes Ephedrin) der J. G. Farbenindustrie, Leverkusen, Rhld. geprüft. Es wurden Meerschweine derselben Serie wie im eben angeführten Versuch verwandt, und am selben Tage fand in der gleichen Weise der Versuch statt, sodaß für diesen Versuch die gleichen Bedingungen gelten. Das Mittel (½ ccm) wurde ebenfalls ½ Stunde vor der Serumreinjektion subkutan eingespritzt. Es ließ sich kein unterschiedliches Verhalten den Kontrolltieren gegenüber beobachten. Es kam bei sämtlichen Tieren zum typischen, in 4-6 Minuten tödlich verlaufenden Shock.

	Anzahl	Testdosis	Geprüftes Präparat	Reaktion	Im Shock eingegangen
Kontrolltiere	2 4	0,5 0,25		typisch „	6
Versuchstiere	1 2 1	0,5 0,25 0.2	½ Std. vorher ½ ccm Racem- Ephedrin.	„ „ „	4

Tabelle 5c.

Es wurden ferner 3 Versuche mit Ephedralin gemacht, das Ephetonin 0,03 und Paranephrin 0,0003 enthält und von E. Merck, Darmstadt hergestellt wird.

1. Versuch.

11 Meerschweine wurden am 15. 8. 1930 mit 0,1 ccm Pferdeserum sensibilisiert, nach 40 Tagen, am 24. 9. 1930, fand die intrakardiale Shockauslösung mit 0,5 ccm desselben Serums statt. 4 Stunden vor dieser Reinjektion wurde 6 Meerschweinen 1 ccm Ephedralin subkutan eingespritzt, nachdem vorher die Atoxität festgestellt worden war. Der Shock verlief atypisch und machte den Eindruck einer schweren Intoxikation, die Atemnot war gering und die Krämpfe waren leichterer Natur. Die in diesem Zustande eingegangenen Tiere zeigten typische geblähte Lungen. Von den 6 Meerschweinen gingen 4 ein, 2 überstanden den Shock. Bei gleicher Dosis überstanden von 5 Kontrolltieren 1, sodaß dieser Versuch von einer sicheren therapeutischen Wirkung nicht überzeugen konnte.

Tabelle 5c 1.

Versuch am 24. 9. 30	Anzahl	Intrak. Testdosis	Geprüftes Präparat	Reaktion	Im Shock eingegangen	Es erholen sich
Kontrolltiere	5	0,5		typisch	4	1
Versuchstiere	6	0,5	4 Std. vorher 1 ccm Ephedralin.	Intoxikationserscheinungen.	4	2

2. Versuch.

Meerschweine wurden am 6., 9. und 13. 10. 1930 mit je 0,1 ccm Behring-Pferdeserum sensibilisiert, nach 38 Tagen, am 21. 11. 1930, fand die Shockauslösung statt. ½ Stunde vor dieser wurde ½ ccm Ephedralin subkutan eingespritzt. Bei der Testdosis von 0,2 ccm Serum, intrakardial injiziert, gingen von 3 Versuchstieren 2 unter gleichen Erscheinungen wie die Kontrolltiere bei höherer Testdosis ein, 1 zeigte gewisse Intoxikationserscheinungen, überstand aber.

Tabelle 5c 2.

Versuch am 21. 11. 30	An-zahl	Intrak. Testdosis	Geprüftes Präparat	Reaktion	Im Shock eingegangen	Es erholen sich
Kontrolltiere	2	0,5		typisch	6	
	4	0,25		"		
Versuchstiere	1	0,25	½ Std. vorher ½ ccm Ephedralin.	"	1	
	3	0,2		"	2	1

3. Versuch.

4 Meerschweinen derselben Versuchsreihe wurde am 24. 11. 1930, 41 Tage nach der letzten Sensibilisierung, ½ Stunde vor der Shockauslösung, 1 ccm Ephedralin subkutan eingespritzt und mit den angegebenen Serummengen intrakardial getestet. 1 Versuchstier überstand bei gleicher Testdosis wie das Kontrolltier.

Tabelle 5c 3.

Versuch am 24. 11. 30	An-zahl	Intrak. Testdosis	Geprüftes Präparat	Reaktion	Im Shock eingegangen	Es erholen sich
Kontrolltiere	1	0,5		typisch	2	
	1	0,25		"		
Versuchstiere	3	0,5	½ Std. vorher 1 ccm Ephedralin.	"	3	
	1	0,25		leichte Erscheinungen.		1

Tabelle 5d.

Des weiteren wurde der Einfluß von Eumydrin und Papaverin auf den Shockablauf erprobt, mit denen je ein Versuch gemacht wurde. Meerschweine wurden am 26., 28. 11. und 1. 12. 1930 mit je 0,1 ccm Behring-Pferdeserum sensibilisiert. Nach 56 Tagen, am 26. 1. 1931, wurde die intrakardiale Reinjektion mit der Testdosis von 0,1 ccm des gleichen Serums vorgenommen. ¾ Stunde vorher wurde ½ ccm einer Eumydrinlösung mit 0,0005 g Eumydrin, bezw. ½ ccm Papaverinlösung mit 0,03 g Papaverin subkutan eingespritzt.

Versuch am 26. 1. 31	Anzahl	Testdosis	Geprüftes Präparat	Reaktion	Im Shock eingegangen	Es erholten sich
Kontrolltiere	2	0,1		typisch	2	0
Versuchstiere	3	0,1	¾ Std. vorher 0,0005 g Eumydrin	„	2	1
	3	0,1	¾ Std. vorher 0,03 g Papaverin	„	3	0

Tabelle 5e.

Ferner wurde noch das Kombinationspräparat Papavydrin der Firma Dr. R. u. O. Weil, Frankfurt a. Main, das aus Papaverin 0,03 g und Eumydrin 0,001 g in der 2 ccm enthaltenden Ampulle besteht, im anaphylaktischen Experiment in drei Versuchen erprobt.

1. Versuch.

Meerschweine wurden am 6., 9. und 13. 10. 1930 mit je 0,1 ccm Behring-Pferdeserum sensibilisiert, und nach 38 Tagen, am 21. 11. 30, wurde die Shockauslösung vorgenommen. ½ Stunde vorher wurde 1 ccm Papavydrin subkutan injiziert, nachdem vorher die Atoxität festgestellt worden war. Die bei 11 anderen Versuchstieren tödliche Shockdosis von 0,25 ccm Serum, intrakardial injiziert, wurde von allen 7 mit Papavydrin vorbehandelten Versuchstieren ohne die geringsten Shockerscheinungen vertragen. Besonders muß erwähnt werden, daß

die Testdosis in diesen Versuchen über der Dosis letalis minima lag. Die Papavydrintiere machten nur einen leicht benommenen Eindruck. Dieser Versuch wies überzeugend eine shockverhütende Wirkung des Papavydrin nach.

Tabelle 5e 1.

Versuch am 21. 11. 30	Anzahl	Testdosis	Geprüftes Präparat	Reaktion	Im Shock eingegangen	Es erholen sich
Kontrolltiere	11	0,25		typisch	11	
Versuchstiere	7	0,25	1/2 Std. vorher 1 ccm Papavydrin.	keine		7

2. Versuch.

3 Meerschweine aus der gleichen Versuchsreihe wurden nach 41 Tagen, am 24. 11. 1930 mit 0,5 ccm Papavydrin 1/2 Stunde vor der Reinjektion vorbehandelt, wie im vorstehenden Versuch. Die am Vormittage ermittelte Shockdosis wurde am Nachmittag weiterbenutzt. Infolge des über Mittag stark heruntergegangenen Luftdruckes arbeiteten wir, wie leider am Schlusse des Versuches erst festgestellt wurde, mit der 5fachen Dosis letalis minima und gleichzeitig mit der auf die Hälfte herabgesetzten Papavydrindosis, sodaß sämtliche Tiere im typischen Shock eingingen.

Tabelle 5e 2.

Versuch am 24. 11. 30	Anzahl	Intrak. Testdosis	Geprüftes Präparat	Reaktion	Im Shock eingegangen	Es erholen sich
Kontrolltiere	1 1	0,5 0,25		typisch "	2	
Versuchstiere	3	0,5	1/2 Std. vorher 1/2 ccm Papavydrin	"	3	

3. Versuch.

12 Meerschweine wurden am 26., 28. 11. und 1. 12. 1930 mit je 0,1 ccm Behring-Pferdeserum sensibilisiert. Nach 56 Tagen nach der letzten Sensibilisierung, am 26. 1. 1931, wurde mit 0,1 ccm des gleichen

Serums die intrakardiale Reinjektion vorgenommen. ¾ Stunde vorher wurde 1 ccm Papavydrin 4 Versuchstieren subkutan gespritzt, von denen 2 gering reagierten und sich schnell wieder erholten, während 2 andere im typischen Shock eingingen.

Tabelle 5e 3.

Versuch am 26. 1. 31	Anzahl	Intrak. Testdosis	Geprüftes Präparat	Reaktion	Im Shock eingegangen	Es erholen sich
Kontrolltiere	2	0,1		typisch	2	
	3	0,1	vorher 0,0005 Eumydrin	„	2	1
	3	0,1	vorher 0,03 Papaverin	„	3	
Versuchstiere	4	0,1	¾ Std. vorher 1 ccm Papavydrin	2 typisch 2 kaum	2	2

Aus diesem Versuche geht hervor, daß das Optimum der spasmolytischen Wirksamkeit des Papavydrin kürzer als ¾ Stunde ist, obwohl eine Wirkung auch in diesem Versuche noch zu erkennen war. Die Wirkung des Papavydrins ist anscheinend mehr dem Eumydringehalt zuzuschreiben.

Aus den Tabellen geht mithin hervor, daß das einzige der bisher geprüften spasmolytischen Präparate, das im anaphylaktischen Tierversuch deutlich therapeutische Wirkung gezeigt hat, das Papavydrin war, und daß die eigentliche wirksame Komponente des Präparates anscheinend im Eumydrin liegt. Für eine genaue Beurteilung der einzelnen Medikamente wären natürlich größere Reihenversuche notwendig, in denen auch die verschiedenen Dosen und die zeitlichen Verhältnisse genauer berücksichtigt werden müssen. Das ist in dieser Arbeit noch nicht geschehen, und es muß in diesem Zusammenhange beispielsweise darauf hingewiesen werden, daß die verabreichten Gaben im Verhältnis zu den beim Menschen angegebenen unverhältnismäßig groß gewesen sind, wobei nun andererseits wiederum zu berücksichtigen ist, daß beim Menschen in der Regel die Stärke der Sensibilisierung wohl kaum die beim Meerschwein experimentell erzeugte erreichen wird. Es bleibt aber trotzdem noch besonders zu prüfen, ob man im Meerschweinversuch mit den dem Körpergewicht dieser Tiere entsprechenden kleinen Dosen therapeutisch besondere oder geringere Ergebnisse erzielt. Alle

diese Einzelheiten genau festzustellen, konnte aber nicht die Aufgabe meiner Arbeit sein, sondern es kam vorläufig darauf an, zu untersuchen, ob der anaphylaktische Tierversuch sich überhaupt für die Lösung solcher therapeutischen Aufgaben praktisch verwerten läßt.

Ganz ohne Einschränkungen kann ich auch diese Frage, nämlich, ob sich die Versuchsanordnung generell für die Prüfung solcher Therapeutica eignet, nach Abschluß meiner Arbeit noch nicht, weil eine Reihe von spasmolytischen Präparaten, die in der menschlichen Therapie gegenwärtig mit Erfolg angewendet werden, im Tierversuch keine deutlichen Resultate gegeben haben. Die Wirkung des Papavydrin ist deshalb allerdings als um so bemerkenswerter zu verzeichnen.

Bei der Beurteilung der Prüfungsmethodik ist jedenfalls das eine im Auge zu behalten, daß die Versuchsbedingungen wohl viel schwerer liegen als unter den natürlichen Verhältnissen bei menschlichen Erkrankungen, solange man als Kriterium auf die Unterdrückung. des anaphylaktischen Shocks angewiesen ist.

Dabei wird eine unverhältnismäßig große Menge des Allergens unmittelbar in die Blutbahn gebracht, eine Belastung, die bei der menschlichen Praxis wohl nur bei intravenöser Seruminjektion in Frage kommt. Aber es scheint mir, daß eine schwere Belastungsprobe bei derartigen Prüfungen ein geringeres Übel ist als eine zu leichte, und deshalb glaube ich, daß es nützlich wäre, diese Methodik auszubauen und für die Prüfung therapeutischer Verfahren bei allergischen Krankheiten heranzuziehen.

Zusammenfassung.

1.) Die Arbeit beschäftigt sich mit der Methodik und den Aussichten des anaphylaktischen Tierversuches beim Meerschwein als Modell für die Prüfung therapeutischer Verfahren bei allergischen Krankheiten des Menschen.

2.) Wenn auch offen zugegeben sei, daß die bisherigen Ergebnisse für eine Bejahung oder Verneinung der Fragestellung noch nicht völlig ausreichen, so scheint mir doch soviel sicher, daß ein weiterer Ausbau der Methodik für diesen Zweck angezeigt ist.

3.) Die Literaturübersicht ergibt, daß die bisherige Beurteilung therapeutischer Verfahren sehr wenig einheitlich ist, weil zu wenig tierexperi-

mentelle Erfahrungen vorliegen.

4.) Die von mir angestellten Tierversuche haben ergeben, daß bei aktiv mit Pferdeserum sensibilisierten Meerschweinen mittels Röntgenbestrahlung und mittels der spezifischen Desensibilisierung kein nennenswerter therapeutischer Erfolg erzielt werden konnte. Mehr Erfolg als der Röntgenbestrahlung scheint der Wärmetherapie mittels der Sollux-lampe zuzukommen. Von den versuchten spasmolytischen Präparaten hat nur das Papavyrin einen überzeugenden Heilerfolg gezeigt.

5.) Bei der praktischen Verwertung der anaphylaktischen Reaktion für den gedachten Zweck sind allerlei Kautelen zu beachten, auf die teilweise bereits in der Literatur aufmerksam gemacht ist. Ein Umstand, auf den erst im Laufe der vorliegenden Versuche die Aufmerksamkeit gelenkt wurde, ist die Beeinflussung der Reaktionsstärke durch Änderungen der Reaktionsbereitschaft beim Wechsel des atmosphärischen Drucks. Niedriger Barometerstand scheint die Stärke der Reaktionen zu erhöhen. Ob es sich um eine unmittelbare Wirkung der Druckerniedrigung handelt, erscheint vorerst unwahrscheinlich, da schon Schwankungen von 5 mm Quecksilber einen Einfluß zeigen.

Quellenangaben.

1.) **Achard, Ch. et Flandin, Ch.**

Variations de la toxicité des centres nerveux dans l'anaphylaxie. Action préservatrice de la lécithine.

C.r.Soc. de Biol. 1911.71, p. 91.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1911. Ref. 50. p. 557.

2.) **Arloing, F.**

Action antianaphylactique des eaux minérales (Vichy).

C. r. Soc. de Biol. 1921. 84, p. 519.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1922. Ref. 73, p. 33.

3.) **Arloing, F. et Vauthey, P.**

Action antianaphylactique des eaux minérales de Vichy (nouvelles recherches éxperimentales).

C. r. Soc. de Biol. 1922. 86, p. 687.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1923-24. Ref. 75, p. 365.

4.) **Arloing, F. et Vauthey, P.**

Effets suspensifs des propriétés anaphylactogènes d' un sérum par son mélange avec l'eau de Vichy.

C. r. Soc. de Biol. 1922. 86, p. 689.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1923-24, Ref. 75, p. 365.

5.) **Auer, J.**

The effect of vagus section upon anaphylaxix in guinea pigs.

Journ. of exp. Med. 1910. 12, p. 638.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1911. Ref. 49, p. 34.

6.) **derselbe.**

Anaphylaxie und Atropin.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912. Orig. 12, p. 235.

7.) **Baehr, G. und Pick, E. P.**

Pharmakologische Studien an der Bronchialmuskulatur der überlebenden Meerschweinchenlunge.

Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1913. 74, p. 41.

8.) **Banzhaf, E. and Famulener, L. W.**

The influence of chloralhydrate on the serum anaphylaxis.

Journ. of infect. Diseas. 1910. 7, p. 577.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1911. Ref. 49, p. 35.

9.) **Basenin, V.**

Über den Mechanismus der Sensibilisierung.

Zurnal eksperimental' nojbiologii i mediciny. 1927. 7, p. 305 und deutsche Zusammenfassung p. 320.
Zentralbl f. d. ges. Hyg. 1928. 16, p. 572.

10.) **Besredka, A.**

Comment peut-on combattre l'anaphylaxie?

Ann. de l'Inst. Past. 1907. 21, p. 950.

11.) **derselbe.**

Comment empêcher l'anaphylaxie?

C. r. Soc. de Biol. 1907. 62. Nr. 20.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1908. Ref. 41, p. 517.

12.) **derselbe.**

Des moyens d' empêcher les troubles anaphylactiques.

C. r. Soc. de Biol. 1909. 66, p. 125.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1909, Ref. 43, p. 782.

13.) **derselbe.**

Du moyen d' empêcher la mort subite produite par injections répétées du sang ou des microbes dans la circulation générale.

C. r. Soc. de Biol. 1909, 67, p. 266.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1910. Ref. 45, p. 443.

14.) **derselbe,**

De l' antianaphylaxie. Le procédé des petites doses et les injections subintrantes.

Ann. de l'Inst. Past. 1910. 24, p. 879.

15.) **derselbe,**

De l' antianaphylaxie par la voie digéstive.

C. r. Soc. de Biol. 1911. 70, p. 203.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1911. Ref. 49, p. 59.

16.) **Besredka, A. et Bronfenbrenner, J.,**

De l' anaphylaxie sérique au cours de la tuberculose.

C. r. Soc. de Biol. 1911. 70, p. 70.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1911. Ref. 50. p. 557.

17.) **Besredka, A. et Lissofsky, S.,**

L' anaphylaxie rachidienne et les moyens de s'en préserver.

Ann. de l'Inst. Past. 1910. 24, p. 935.

18.) **Biedl, A. u. Kraus, R.,**

Die Serumanaphylaxie beim Meerschweinchen.

Wien. klin. Wochenschr. 1910. p. 385.

19.) **Bieling, R.,**

Erzeugung der Antikörper.

Handb. d. pathog. Mikroorg. II, p. 155.
(W. Kolle, R. Kraus, P. Uhlenhuth)
Berl. Gust. Fischer u. Urban & Schwarzenberg 1927.

20.) **Bloch, Br. u. Steiner-Wourlisch, A.,**

Die willkürliche Erzeugung der Primelüberempfindlichkeit beim Menschen usw.

Arch. f. Dermat. 1926. 152, p. 283.

21.) **Carr, F. Rene van de, and O. B. Williams,**

Further studies on the influence of heparin on anaphylactic shock in the guinea pig.

Journ. of immunol. 1928. 15, p. 13.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1928. 17, p. 783.

22.) **Collier, W. A.,**

Die Beeinflussung des anaphylaktischen Shocks durch Bayerkörper.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1927. Orig. 52. p. 191.

23.) **Combiesco, D. et Stamatesco, S.,**

Sur la désensibilisation des cobayes neufs contre le choq anaphylactique carotitidien par l'injection de sérum de cobaye ayant ingéré du bicarbonate de soude.

C. r. Soc. de Biol. 1928. 99, p. 1374.

24.) **Corper, H. J., Louisa T. Black and Mary Moore,**

The effect of the Roentgen ray and mustard gas (dichlorethylsulfid) on active anaphylaxis in the guinea-pig.

Journ. of infect. dis. 1922. 30, p. 50.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1923, 2, p. 109.

25.) **Crisan, C.,**

Répartition de l'encre de Chine dans l'organisme du cobaye;

ses rapports avec le syndrome anaphylactique.
C. r. Soc. de Biol. 1928. 98, p. 53.

26.) **Dale, H. H.,**
The anaphylactic reaction of plain muscle in the guinea-pig.
Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1913. 4, p. 167.

27.) **Doerr, R.,**
Allergie und Anaphylaxie.
Handb. d. path. Mikroorg. I.
(W. Kolle, R. Kraus, P. Uhlenhuth).
Berl. Gustav Fischer u. Urban & Schwarzenberg 1927.

28.) **Dunbar, A.,**
Zur Ursache und spezifischen Heilung des Heufieber.
Berl. R. Oldenbourg, München u. Berlin 1903.

29.) **Dwolaizkaja-Baryschewa, K. M.,**
Das Germanin als Antagonist des anaphylaktischen Shocks.
Zeitschr. f. Immunitätsf. 1928. Orig. 58, p. 532.

30.) **Ellinger, Ph.,**
Pathologische Physiologie und Pharmako-Therapie des Asthma bronchiale.
Klin. Wochenschr. 1931. Nr. 24, p. 1105.

31.) **Fleisher, Moyer S. and C. M. Wilhelmj,**
The influence of thyroidectomy on anaphylaxie shock.
Zeitschr. f. Immunitätsf. 1927. 51, p. 115.

32.) **Forssman, J.,**
Der Ursprung des anaphylaktischen Shocks.
Biochem. Zeitschr. 1920. 110, p. 133.

33.) **Frei, C. u. Alder, A.,**
Einfluß der Röntgenstrahlen auf Blut und Agglutininbildung.
Schweiz. med. Wochenschr. 1924. 54, p. 670.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1925. 9, p. 276.

34.) **Friedberger, E.,**
Weitere Untersuchungen über Eiweißanaphylaxie.
Zeitschr. f. Immunitätsf. 1910. Orig. 4, p. 636.

35.) **Friedberger, E. u. Groeber, A.,**

Der Einfluß der Trepanation und der Vagusdurchschneidung auf die Anaphylaxie bei präparierten Meerschweinchen.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913, Orig. 19, p. 42.

36.) **Friedberger, E. u. Hartoch, O.**

Über das Verhalten des Komplements bei der aktiven und passiven Anaphylaxie.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1909, Orig. 3, p. 581

37.) **Friedberger, E. u. Kumagai, T.,**

Über den Einfluß der Körpertemperatur präparierter Meerschweinchen auf die Überempfindlichkeit bei der Reinjektion.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913. Orig. 19, p. 445.

38.) **Friedberger, E. u. Seidenberg, S.,**

Einfluß der Dauer der Antigenzufuhr bei einmaliger Präparierung auf die Anaphylaxie des Meerschweinchens.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1927. 52, p. 214.

39.) **Galambos, A.,**

Über die therapeutische Beeinflussung der Anaphylaxie durch Atropin und Adrenalin, sowie über weitere Versuche über den Einfluß der Vagusdurchschneidung.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1913. Orig. 19, p. 437.

40.) **Gioia, Cosmo di,**

Splenectomia ed anafilassi.

Ann. di clin. med. e di med. sperim. 1927. 17, p. 37.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1928. 16, p. 752.

41.) **Gracz, F.,**

Die Bedeutung der Lungenblähung als Kriterium der Anaphylaxie.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1911. Orig. 8, p. 740.

42. **Hajos, K.,**

Beiträge zur Pathogenese des Asthma bronchiale.

Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1925. 45, p. 503.

43.) **Hansen, K. u. Michenfelder,**

Ergebnis der spezifischen desensibilisierenden Behandlung bei Heufieber im Jahre 1929.

Dtsch. Med. Wochenschr. 1930. p 172.

44.) **Hartoch, O. u. Sirenskij, N.,**

Über die Rolle des Komplements bei der Anaphylaxie.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912. Orig. 12, p. 85.

45.) **Heinrich, H. von,**

Der anaphylaktische Shock nach der Bestrahlung des sensibilisierten Tieres.

Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1913. Orig. 70, p. 421.

46.) **Hoefer, P. u. Kohlrausch, A.,**

Elektrokardiographische Untersuchungen über die Beziehungen des vegetativen Nervensystems zum anaphylaktischen Shock.

Klin. Wochenschr. 1922, 2, p. 1893.

47.) **Holthusen,**

Handbuch der Strahlentherapie.

Verl. J. S. Bergmann, München, 1928, Band 1.

48.) **Hyde, Roscoe R.,**

Heparin inhibition of anaphylactic shock

Americ. journ. of hyg. 1927. 7, p. 614.
Zentralbl. f. d. Hyg. 1928. 17, p. 528.

49.) **Iwanoff, K.,**

Beeinflussung des anaphylaktischen Shocks durch Natronlauge und Germanin.

Zeitschr. f. Hyg. u. Infkt. 1928. 108, p. 152.

50.) **Kellaway, C. H. and S. J. Cowell,**

Non specific desensitisation.

Brit. journ. of exp. pathol. 1922. 3, p. 268.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1924. 5, p. 61.

51.) **dieselben,**

Spontaneous desensitisation.

Brit. journ. of exp. pathol. 1923. 4, p. 255.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1924. 6, p. 485.

52.) **Klewitz, F. u. Wigand, R.,**

Anaphylaxie und Röntgenbestrahlung.

Zeitschr. f. d. ges. exp. Mediz. 1926. 50, p. 427.

53.) **Klukhine, E.,**

Du role de la peau dans la production des anticorps de l' anaphylaxie et de l'antianaphylaxie.

Ann. de l'Inst. Past. 1927. 41. p. 1108.

54.) **Koenigsfeld, H. u. Oppenheimer, E.,**

Elektrokardiographische Untersuchungen beim anaphylaktischen Shock des Meerschweinchens.

Klin. Wochenschr. 1922. 1, p. 849.

55.) **Kopaczewski, W.,**

La suppression du choc „anaphylatoxique."

C. r. Soc. de Biol. 1919. 82, p. 836.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1920-21. Ref. 70, p. 37.

56.) **Kopaczewski, W. et Roffo,**

L'anaphylaxie et les eaux minérales.

C. r. Soc. de Biol. 1920. 83, p. 837.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1921. Ref. 72, p. 236.

57.) **Kopaczewski, W., Roffo et Mme. Roffo,**

L' anésthésie et l' anaphylaxie.

C. r. Acad. d. Sciences 1920. 170, p. 1409.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1921. Ref. 71, p. 364.

58.) **Kuschnarjew, M. A.,**

Kalium und Kalzium bei der Anaphylaxie.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1930. Orig. 67, p. 9.

59.) **Kyes, Preston and Strausser, E. R.,**

Heparin inhibition of anaphylactic shock.

Journ. of immunol. 1926. 12, p. 419.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1927. 15, p. 177.

60.) **Loewenthal, H.,**

Über die Beziehungen der Blutgerinnung zum anaphylaktischen Shock.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1927. Orig. 54, p. 138.

61.) **Loewit, M.,**

Die anaphylaktische und anaphylaktoide Vergiftung beim Meerschweinchen.

Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. 1913. 73, p. 1.

62.) **Lumière, A.,**

A propos de la protection contre les chocs anaphylactiques et anaphylaktoides.

C. r. Soc. de Biol. 1929. 101, p. 471.

63.) **Lumière et Chevrotier,**

Sur un procédé simple et inoffensit permettant d' éviter le choc anaphylactique.

C. r. Acad. d. Scienc. 1920. 171, p. 741.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1921. Ref. 72, p. 236.

64.) **Lumière, A. et Couturier, H.,**

Dépression barométrique et choc anaphylactique.

C. r. Acad. d. Sciences 1923. 176, p. 1019.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1924. 5, p. 203.

65.) **Lumière, A. et Malespine,**

Protection contre les chocs anaphylactoides au moyen de l'hyposulfite de magnesium.

C. r. Acad. d. Scienc. 1928. 187, p. 736.

66.) **Luzzatto, A.,**

Sulla importanza della milza nell'anafilassi.

Atti d. R. acad. dei fisiocrit. in Siena 1924. 15. p. 79.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1925 9, p. 116.

67.) **Makarowa, J. u. Zeiß, H.,**

Kolloidchemische Bindungsreaktionen von Germanin an Eiweißkomplexe. I. Bayer 205 im Toxin-, Antitoxin- und Anaphylaxieversuch.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1926. Orig. 47, p. 110.

68.) **Maffini, R.,**

Über die anaphylaktische Reaktion des Meerschweinchendarmes.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1916. Orig. 25, p. 179.

69.) **Mita, S.,**

Die Wirkung des Atropins bei der aktiven Anaphylaxie und der primären Giftigkeit von Normalserum.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1911. Orig. 11, p. 501.

70.) **Moldowan, J. et Zolog, M.,**

Reduction de l'hypersensibilité et modification du choc

anaphylactique chey le cobaye.

C. r. Soc. de Biol. 1923. 89, p. 1239.

71.) **dieſelben,**

Le méchanisme de l'action protrectrice de l'encre de Chine dans l'anaphylaxie chey le cobaye.

C. r. Soc. de Biol. 1923. 89. p. 1242.

72.) **Moldowan, J., Zolog, M. et Tirica, R.,**

La coagulabilité du sang dans le choc anaphylactique.

C. r. Soc. de Biol. 1923. 88, p. 937.
Zentralbl. f. d. geſ. Hyg. 1924. 6, p. 77.

73.) **Nikolaeff, N. M. u. Goldberg, L. L.,**

Über Verhütung des experimentellen anaphylaktiſchen Shocks.

Zeitſchr. f. d. geſ. exp. Med. 1930. 73, p. 475.

74.) **Otto, R.,**

Allergie, Anaphylaxie und Idioſynkraſie.

Mediz. Welt 1932. 1, p. 1.

75.) **Perrin, M. et Abel, E.,**

Etude comparée au point de vue de l'action antianaphylactique, d' une eau minérale sulfatée calcique et d' une solution équivalente de sulfate de calcium.

C. r. Soc. de Biol. 1927. 97, p. 1627.

76.) **Pirquet, Cl. von,**

Das Verhalten der kutanen Tuberkulinreaktion während Maſern.

Dtſch. Med. Wochenſchr. 1908. 30, p. 1297.

77.) **Pfeiffer, H.,**

Weitere Beiträge zur Kenntnis der Überempfindlichkeit und anderer Toxikoſen des akuten parenteralen Eiweißzerfalles. III. Die Harntoxität anaphylaktiſch erkrankter Tiere und ihre Beziehung zum anaphylaktiſchen Shock.

Zeitſchr. f. Immunitätsf. 1911. Orig. 10, p. 606.

78.) **Potthoff, P. u. Heuer, G.,**

Der Einfluß der ultravioletten Strahlen auf die Antikörper in vivo.

Zentralbl. f. Bakt. u. Paraſit. 1922. Orig. 88, p. 299.

79.) **Ritz, H.,**

Über die Rolle hypertonischer Salzlösungen bei der Anaphylaxie.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912. Orig. 12, p. 644.

80.) **Ritz, H. u. Sachs, H.,**

Über Anaphylaxie.

Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1911, Beiheft Ref. 50, p. 43.

81.) **Rosenau, M. J. and Anderson, John F.,**

Further studies upon the phenomenon of anaphylaxig.

Treasury Depart. Hyg. Lab. Washington. Bulletin April 1909, Nr. 50.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1910. Ref. 46, p. 574.

82.) **Rumpf, F.,**

Über die anaphylaktische Reaktion der Leber.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1918. Orig. 27, p. 489.

83.) **Salvagnini, G.,**

L'azione delle acque e dei fanghi di Albano nella anafilassi sperimentae.

Boll. Soc. med.-chir. Pavia. 1927. 2, p. 483.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1929. 19, p. 518.

84.) **Sangiorgi, G.,**

Emanazione del radio ed anafilassi.

Pathologica 1923. 15, p. 655.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1924. 6, p. 485.

85.) **derselbe,**

Emanazione del radio ed anafilassi. Nota II.

Pathologica 1924. 16, p. 255.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1925. 9, p. 268.

86.) **Schittenhelm u. Ehrhardt,**

Anaphylaxiestudien bei Mensch und Tier.

Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1925. 45, p. 75.

87.) **Schmidt, H.,**

Über einige biologische Eigenschaften von Germanin (Bayer 205).

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1926. Orig. 45, p. 496.

88.) **Schreus, H. Th. u. Willms, E.,**

Klinische Untersuchungen zur antiallergischen Behandlung bei Asthma, Ekzem und Heufieber.

Münch. Med. Wochenschr. 1931. 20, p. 831.

89.) **Schultz, W. H. and Jordan, H. E.,**

Physilogical studies in anaphylaxix. III. A microscopic study of the anaphylactic lung of the guinea-pig and mouse.

Journ. of Pharm. and exp. Therap. 1910-11. 2, p. 275.

90.) **Schürer, J. u. Strasmann, R.,**

Zur Physiologie des anaphylaktischen Shocks.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912. Orig. 12. p. 143.

91.) **Seligmann, E.,**

Beiträge zur Anaphylaxie-Forschung.

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1912. Orig. 14, p. 419.

92.) **Sereni, E.,**

Ricerche sulla anafilassi. 6. Anafilassi ed acque menerali.

Riv. di pathol. sperim. 1927. 2, p. 171.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1928. 16, p. 236.

93.) **Smith, J. M.,**

Studies in anaphylaxix. The relation of certain drugs to the anaphylactic reaction and the bearing there of on the mechanisme anaphylactic shock.

Journ. of Immunol. 1920. 5, p. 239.
Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1922. Ref. 73, p. 380.

94.) **Sträubli, C.,**

Das Höhenklima als therapeutischer Faktor.

Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 1913. 11, p. 72.

95.) **Steppuhn, O., Zeiß, H. u. Brychonenko, S.,**

Biochemische Untersuchungen über „Bayer 205".

Arch. f. Schiffs- u. Tropenhyg. 1923. 27, p. 206.

96.) **Thomsen, O.,**

Studien über die Anaphylaxie (Antianaphylaxie).

Zeitschr. f. Immunitätsf. 1917. Orig. 26, p. 213.

97.) **Walzer, Matthew and Grove, Ella F.,**

Studies in specific hypersensitivences. 12. On antigens.

A. comparative study of the antigenic properties of pollens, egg-white, and glue in guinea-pigs, as determined by the intravenous and dale methods of testing in anaphylaxis.

Journ. of Immunol. 1925. 10, p. 483.

98.) **Williams, O. B. and F. René van de Carr,**

The effect of heparin on anaphylactic shock in guinea-pigs,

Proc. of the soc. f. exp. biol. a med. 1927. 24, p. 798.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1928. 16, p. 319.

99.) **Yun, J.,**

On the interrelationship between anaphylaxis and hormones especially researches on anaphylaxis and testicular hormones.

Acta medin. Keijo 1928. 21, p. 225.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1930. 21, p. 245.

100.) **Zimmermann, E.,**

Untersuchungen zum Mechanismus des anaphylaktischen Shocks.

Zentralbl. f. Bakt. u. Parasit. 1931. Orig. 122, p. 99.

101.) **Zunz, E. et van Geertruyden-Bernard, M.,**

Recherches sur l'action de l'hirudine sur les accidents anaphylactique et sur les effects de l'injection intraveineuse de sérum traité par l'agar.

Arch. intern. de physiol. 1922. 20, p. 79.
Zentralbl. f. d. ges. Hyg. 1923. 3, p. 343.

Lebenslauf.

Ich bin am 25. August 1903 als Sohn des Hoteliers Franz Herter und seiner Ehefrau geb. Garbe zu Düsseldorf geboren. Von Ostern 1910 bis Ostern 1917 besuchte ich die Volksschulen zu Gladbeck, Sonnenberg-Wiesbaden und Rommerskirchen. Von Ostern 1918 war ich auf dem humanistischen Gymnasium zu Dorsten und Recklinghausen. Am städtischen Gymnasium zu Recklinghausen erhielt ich Ostern 1926 das Reifezeugnis. Dann verbrachte ich vier vorklinische Semester in Bonn, wo ich Ostern 1928 die ärztliche Vorprüfung bestand. Sechs klinische Semester studierte ich in Düsseldorf. Hier legte ich zum Frühjahrstermine 1931 die ärztliche Staatsprüfung ab. Am 1. Juli 1931 trat ich als Medizinalpraktikant eine Stelle an der Krankenheilanstalt zu Heiligenstadt im Eichsfeld an, wo ich bis zum 31. März 1932 tätig war. Am 1. April 1932 nahm ich eine Medizinalpraktikantenstelle an der „Bremischen Lungenheilstätte" zu Mölln (Lauenburg) an.